

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I	
A 6 1 K	7/48	9271-4C	A 6 1 K	7/48
	7/00	9271-4C		7/00
	7/42	9360-4C		7/42
31/195	ADA	9455-4C	31/195	ADA
31/215		9455-4C	31/215	
			審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 22 頁) 最終頁に続く	

(21)出願番号 特願平7-515400
 (86) (22)出願日 平成6年(1994)12月1日
 (85)翻訳文提出日 平成8年(1996)5月31日
 (86)国際出願番号 PCT/EP94/03998
 (87)国際公開番号 WO95/15147
 (87)国際公開日 平成7年(1995)6月8日
 (31)優先権主張番号 P 4 3 4 1 0 0 0. 6
 (32)優先日 1993年12月2日
 (33)優先権主張国 ドイツ (DE)
 (81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE,
 DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M
 C, NL, PT, SE), CN, JP, US

(71)出願人 バイヤースドルフ・アクチエンゲゼルシャ
 フト
 ドイツ連邦共和国デー-20245ハンブル
 ク・ウンナシユトラーセ48
 (72)発明者 エネン, ヨアヒム
 ドイツ連邦共和国デー-22397ハンブル
 ク・ドウフエンシュテツターダム52
 (72)発明者 ザウアーマン, ゲルハルト
 ドイツ連邦共和国デー-24649ビーメルス
 ドルフ・ハンブローケ14
 (72)発明者 シュテブ, フランツ
 ドイツ連邦共和国デー-21379エヘム・ベ
 ツカーシュトラーセ3
 (74)代理人 弁理士 小田島 平吉

(54)【発明の名称】 L-アルギニン、L-オルニチン又はL-シトルリン及びこれらの物質の局所用調製物類の使用

(57)【要約】

神経感覚的症状の予防及び/又は治療のための、必要な場合には葉酸又はその塩類及び/又はフラビン類の群から選ばれる1種類以上の化合物の添加を伴った、L-アルギニン、L-オルニチン及びL-シトルリン又はこれらの塩類、酸付加塩類、エステル類又はアミド類の群から選ばれる1種類以上の化合物の使用が開示される。

【特許請求の範囲】

1. 神経感覚的症状の予防及び／又は治療のための、適當な場合には葉酸又はその塩類及び／又はフラビン類の群から選ばれる1種類以上の化合物の添加を伴った、L-アルギニン、L-オルニチン及びL-シトルリン又はそれらの塩類、酸付加塩類、エステル類又はアミド類、からなる群から選ばれる、1種類以上の化合物の使用。
2. 神経感覚的症状の予防及び／又は治療のための、適當な場合には葉酸又はその塩類及び／又はフラビン類の群から選ばれる1種類以上の化合物の添加を伴った、L-アルギニン、L-オルニチン及びL-シトルリン又はそれらの塩類、酸付加塩類、エステル類又はアミド類、からなる群から選ばれる、1種類以上の化合物を含有する美容的及び皮膚科学的局所用調製物類の使用。
3. 前記調製物類がL-アルギニンを含有することを特徴とする、請求の範囲第2項に記載の使用。
4. 前記調製物類が葉酸及び／又は、フラビン類の群から選ばれる1種類以上の化合物を含有することを特徴とする、請求の範囲第2項に記載の使用。
5. 前記調製物類が少なくとも1種類の抗酸化剤を含有することを特徴とする、請求の範囲第2項に記載の使用。
6. 前記調製物が尿素を含有することを特徴とする、請求の範囲第2項に記載の使用。
7. 前記調製物類が少なくとも1種類のUVAフィルター及び／又は少なくとも1種類のUVBフィルター及び／又は少なくとも1種類の無機顔料を含有することを特徴とする、請求の範囲第2項に記載の使用。
8. 前記調製物類がL-アルギニン、葉酸、フラビン類の群から選ばれる1種類以上の化合物、少なくとも1種類の抗酸化剤、尿素及び、適宜な場合には、少なくとも1種類のUVAフィルター及び／又は少なくとも1種類のUVBフィルター及び／又は少なくとも1種類の無機顔料を含有することを特徴とする、請求の範囲第2項に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

L-アルギニン、L-オルニチン又はL-シトルリン及びこれらの物質の局所用調製物類の使用

本発明はL-アルギニン、L-オルニチン及び/又はL-シトルリンの使用並びにこれらの活性成分を含有する、美容的及び皮膚科学的局所用調製物類の使用に関する。

表皮は神経並びに、ファーターパチーニ (Vater-Pacini) 小体、メルケル (Merkel) 細胞-軸索複合体及び、痛覚、冷感及び温感及び搔痒感のための遊離神経末端のような末梢受容体を多数備えている。

過敏性の又は傷付きやすい皮膚をもつヒトにおいては、「刺激(stinging)」(「刺激する」=傷付ける、ずきずきさせる、痛みを引き起こす)の語により表される神経感覚的症状が認められる。この「過敏性皮膚」は、肥厚化し、硬化した角質層をもつ「乾燥皮膚」とは根本的に異なる。

過敏性皮膚における「刺激(stinging)」の典型的な反応は皮膚の赤化、つっぱり及びずきずきする痛み及びまた搔痒感である。

アトピー性皮膚の搔痒感、及びまた皮膚障害の搔痒感は更に重症の神経感覚的症状とみなすことができる。

従って、神経感覚的症状を予防するかあるいはそれらが発生した後ではそれらを軽減するか又は早急に沈静化させる、すなわち予防及び/又は治療に適した、活性成分及びそれらの活性成分の局所用調製物類を開発することが本発明の目的であった。

「刺激」の症状は美容的に処置されるべき障害とみなすことができる。他方、重篤な搔痒感、特にアトピーにおいて発生する重篤な搔痒感はまた、比較的重篤な皮膚科学的障害と称することができる。

これらの目的には、適宜な場合には葉酸もしくはその塩類及び/又はフラビン類の群から選ばれた1種類以上の化合物を添加した、L-アルギニン、L-オルニチン及びL-シトルリン又はそれらの塩類、酸付加塩類、エステル類又はアミド類からなる群から選ばれる1種類以上の化合物の、神経感覚的症状の予防及び/

又は治療のための使用により達成される。

それらは好ましくは皮膚の神経感覚的症状、特に「刺激」又はアトピー（神経皮膚炎）、の予防及び／又は治療のために使用される。

本発明はまた、本発明による活性成分を含有する美容的及び皮膚科学的局所用調製物類の、神経感覚的症状の予防及び／又は治療のための使用に関する。

本発明による活性成分並びに本発明によるアルギニン、シトルリン、オルニチン、葉酸及びフラビン類の活性含有物類を含む美容的又は皮膚科学的調製物が、神経感覚的症状の予防及び治療に著しく適切であることは、当業者には予知することができなかつた。

L-アルギニン、L-オルニチン及びL-シトルリンの好ましい塩類は水溶性の塩類、例えばナトリウム、カリウム及びアンモニウム塩類である。これはまた酸付加塩類にも適用される。適切な酸付加塩類は無機及び有機酸類から得られる。好ましい酸塩類は塩酸塩類、硫酸塩類、酢酸塩類、カプリル酸塩類又はクエン酸塩類である。

これらの化合物の適切なエステル類は例えば、短鎖及び中程度の鎖長をもつアルコール類、好ましくはモノアルコール類、しかし特にはメタノール、エタノール又はプロパノールにより生成されるエステル類である。エチルエステル類が好ましい。

好ましいアミド類は短鎖及び中程度の鎖長をもつモノー及びジアルキルアミド類である。

前記の置換体のアルキル類は例えば12個までの、好ましくは6個までの炭素原子類を含有する。

本発明によるL-アルギニン及び／又はその誘導体類を含有する、活性成分の組み合わせ物類及び局所用調製物類が特に好ましい。

L-アルギニン及びその誘導体類はまた特に良好な皮膚浸透力により特徴付けられる。

本発明によるアミノ酸類及び／又はそれらの誘導体類は好ましくは、本発明による美容的及び皮膚科学的調製物類中に、それぞれ総調製物量を基にして0.0

1から30重量%、特に好ましくは0.01から10重量%、特には0.1-7.5重量%の量で含有される。L-アルギニン、オルニチン及びシトルリン及びそれらの誘導体類は単独でも組み合わせても使用することができるが、その際調製物類は特に好ましくは、L-アルギニンを総調製物量を基にして、1から10重量%の量で含有する。

特に適切な葉酸の塩類は水溶性の塩類、特にナトリウム、カリウム及びアンモニウム塩類である。

フラビン類の群の好ましい化合物は、フラビンアデニンジヌクレオチド (FAD) 又はフラビンモノヌクレオチド (FMN) である。

葉酸又はその塩類及び／又はフラビン類は好ましくは、それぞれ該調製物の総重量を基にして0.0001から5重量%、特には0.01から1.5重量%の量で本発明による調製物類中に含有される。

本発明による美容的又は皮膚科学的局所用調製物類はそれ自体通常使

用されている調製基材類を基礎にすることができる、そして皮膚科学的治療又は保護用化粧品類の意味における処置、の意味で皮膚の処置のために使用することができる。

更に、本発明による活性成分を抗酸化剤類と組み合わせると特に好都合な調製物類が得られる。

該活性成分及びアルギニン、オルニチン又はシトルリンの活性含有物及び前記のコファクター類との組み合わせ物類又は前記の抗酸化剤類との組み合わせ物類が、神経感覺性過敏症及び搔痒症を軽減させるであろうことは予知されていなかった。更に、それらが皮膚に適合性のある製品類をもたらしたり又はそれらの製品類の適合性を増強しそして、健康な皮膚においては皮膚自身の微生物叢を阻害しないであろうことも予知されていなかった。

こうして上記目的は達成される。

「刺激」もしくは「過敏性皮膚」の術語に関連する、典型的で面倒な神経感覺的症状は、皮膚の赤化、ちくちくする痛み、ヒリヒリする痛み、つっぱり及びずきずきする痛み及び搔痒感である。それらは刺激性の周囲からの条件、例えばマ

ツサージ、界面活性剤の作用、日光、寒さ、乾燥、しかしまだ湿潤高温のような天候の影響、熱光線及びUV光線（例えば太陽からの）により引き起こされる可能性がある。

驚くべきことに、本発明によると過敏性の皮膚の症状及び例えばアトピーにおけるような皮膚疾患の搔痒感が軽減されるか又は予防される。

本発明による抗酸化剤類は、好都合には、通常の美容的及び皮膚科学的抗酸化剤類の群から、特に、トコフェロール類及びそれらの誘導体類、特に α -トコフェロール及び α -トコフェリルエステル類、特に酢酸 α

ートコフェリル、更にゴマ油、没食子酸メチル、エチル、プロピル、アミル、ブチル及びラウリルのような胆汁酸誘導体類、ベンゾインの安息香酸コニフェリル、ノルジヒドログアヤレチン酸、ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエン、アスコルビン酸、クエン酸、リン酸、レンチン、トリヒドロキシブチロフェノン、カロテン類、ビタミンA及びその誘導体類、特にパルミチン酸レチニル、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、チオジプロピオン酸ジラウリル、チオジプロピオン酸ジステアリル、クエン酸モノイソプロピル、チオジプロピオン酸、EDTA及びEDTA誘導体類、システイン、グルタチオン及びエステル類、尿酸、リポ酸及びエステル類、デルターアミノレブリン酸のような重金属錯体生成物質及びフィチン酸からなる群から選ぶことができる。

本発明による美容的又は皮膚科学的調製物類は好ましくは、抗酸化剤類の群からの1種類以上の物質を、該調製物の総重量を基にして0.01から10重量%、しかし特には0.1から6重量%を含有する。

本発明による抗酸化剤類を、トコフェロール類及びそれらの誘導体類の群から選ぶことが好ましい。

更に、該調製物類はまた好都合には尿素を含有する。該尿素の含量は例えば、それぞれ該調製物類の総重量を基にして、0.01-30重量%、特には0.1-10重量%である。

使用に際し、該調製物類は美容的又は皮膚科学的薬剤にとって通常の方法で適量を皮膚に投与する。

特に好ましい調製物類は、皮膚及び手の保護用調製物類、日焼け止め及び日焼
け後用調製物類、皮膚の保護機能をもつ洗浄及びシャワー用調

製物類である。

本発明による皮膚科学的及び美容的調製物類は種々の形態で存在することができる。従って、例えば、水性、アルコール性又は水性-アルコール性溶液類、水中油 (O/W) 型のエマルション類、油中水 (W/O) 型のエマルション類、例えば水中油中水 (W/O/W) 型の複エマルション類、ゲル剤類、ヒドロ分散物類、固体スティック剤類又はエアゾール類が前記活性成分の組み合わせ物類を含有することができる。

本発明による局所用調製物類は、乳化剤類及び保存剤類のような通常の補助剤類を含有することができる。

好ましい美容的及び皮膚科学的調製物類はまた日焼け止め剤の形態で存在する調製物である。これらは好都合には更に少なくとも 1 種類の UVA フィルター及び/又は少なくとも 1 種類の UVB フィルター及び/又は少なくとも 1 種類の無機顔料を含有する。

しかし、日光被曝後に皮膚に使用されるこれらの調製物類、すなわち日焼け後用製品類は非常に好都合である。このような調製物類の場合に、更に UV フィルター物質類を使用すべきかどうかは当業者の随意である。

UV 光線からの皮膚の防護のための本発明による美容的調製物類は、例えばこの種類の調製物に通常使用されているような種々の形態で存在することができる。従ってそれらは例えば、水性、アルコール性又は水性-アルコール性溶液、油中水 (W/O) 型又は水中油 (O/W) 型のエマルション、あるいは例えば水中油中水 (W/O/W) 型の複エマルション、ゲル剤、ヒドロ分散物、固体スティック剤又は代替的にエアゾール剤にすることができる。

本発明による局所用調製物類はこのような調製物中に通常使用されるような化粧品補助剤類、例えば保存剤類、殺菌剤類、香料類、発泡抑制剤類、着色剤類、着色作用を有する顔料類、増粘剤類、界面活性物質類、乳化剤類、柔軟化物質類

、増湿剤類及び／又は保湿物質類、脂肪類、油類、ワックス類あるいは、アルコール類、ポリオール類、ポリマー類、気泡安定剤類、電解質類、有機溶媒類又はシリコーン誘導体類のような、化粧品調製物のその他の従来の成分を含有することができる。

該美容的又は皮膚科学的調製物が溶液又はローションである場合、下記の物質を溶媒類として使用することができる：

- 水又は水溶液類
- カプリン酸又はカプリル酸のトリグリセリド類のような油類、しかし好ましくはヒマシ油；
- 脂肪類、ワックス類及びその他の天然の及び合成の脂肪物質類、好ましくは低C数アルコール類、例えば、イソプロパノール、プロピレングリール又はグリセロールと脂肪酸類とのエステル類、あるいは低C数のアルカン酸類と又は脂肪酸類との脂肪酸アルコール類のエステル類；
- 低C数のアルコール類、ジオール類又はポリオール類、並びにそれらのエーテル類、好ましくはエタノール、イソプロパノール、プロピレングリコール、グリセロール、エチレングリコール、エチレングリコールモノエチルもしくはモノブチルエーテル、プロピレングリコールモノメチル、モノエチルもしくはモノブチルエーテル、ジエチレングリコールモノメチルもしくはモノエチルエーテル及び類似製品。

特に前記の溶媒類の混合物類が使用される。アルコール性溶媒類の場合には、水を更なる成分にすることができる。

例えば日焼け止めクリーム、日焼け止めローション又は日焼け止め乳剤の形態の、本発明によるエマルション類は好都合であり、そして例えば、前記の脂肪類、油類、ワックス類及びその他の脂肪物質類、並びに水及びこのような種類の調製物に通常使用されるような乳化剤を含有する。

皮膚の治療及び保護のための美容的及び皮膚科学的調製物類はゲル剤類として存在することができ、それらは、この目的のために通常使用されている活性化合物類及び溶媒類の他に、更に有機増粘剤類、例えばアラビアガム、キサンタンガ

ム、アルギン酸ナトリウム、セルロース誘導体類、好ましくはメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又は無機増粘剤類、例えば、ペントナイト類のようなケイ酸アルミニウム類、又はポリエチレングリコールとステアリン酸もしくはジステアリン酸ポリエチレングリコールとの混合物、を含有する。該増粘剤は該ゲル剤中に例えば、0.1と30重量%の間、好ましくは0.5と15重量%の間の量で含有される。

本発明によるゲル剤類は通常、低C数のアルコール類、例えばエタノール、イソプロパノール、1,2-ブロパンジオール、グリセロール、及び水又は、1種類の増粘剤の存在下で前記の油を含有し、その増粘剤は油性-アルコール性ゲル剤類の場合には好ましくはシリカ又はケイ酸アルミニウムであり、そして水性-アルコール性もしくはアルコール性ゲル剤類の場合には好ましくはポリアクリレートである。

ヒドロ分散物類は、外部の水性(連続的)相中の、内部の流体、半固体又は固体(不連続的)脂質相の分散物である。

しかし、類似の相の様態により特徴付けられるO/Wエマルション類と対照的に、ヒドロ分散物類は本質的に乳化剤類を含まない。その他の点ではエマルション類に類似しているヒドロ分散物類は準安定性の系でありそして2種類の凝集した離散相の状態に転移する傾向がある。エマルション類においては、適宜な乳化剤の選択が相の分離を阻止する。

外部の水性相中の流体脂質相のヒドロ分散物類中では、このような系の安定性は、例えば、その中で脂質滴類が安定な様態で懸濁している水性相中にゲル構造を形成することにより確保することができる。

本発明による固体スティック剤類は例えば天然の又は合成のワックス類、脂肪酸アルコール類又は脂肪酸エステル類を含有することができる。口唇保護用スティック剤類が好ましい。

エアゾール容器から噴霧することができる、本発明による美容的又は皮膚科学的調製物に適した噴射剤類は通常知られている、揮発しやすい液化噴射剤類、例

えば、それら単独でも又は相互の混合物としても使用することができる炭化水素類（プロパン、ブタン又はイソブタン）である。圧縮空気もまた好都合に使用することができる。

もちろん当業者は、それ自体無毒で原則的には本発明に適しているであろうが、しかし環境又はその他の付随状況に対する疑問のある作用のために、廃棄されねばならない噴射ガス類、特にフルオロ炭化水素類及びクロロフルオロ炭化水素類（CFC）があることは知っている。

本発明による調製物類は好ましくは、更にUVB域のUV光線を吸収する物質類を含んでなり、該フィルター物質類の総量は、全域の紫外線

から皮膚を防御する化粧品調製物を提供するためには、例えば、該調製物類の総重量を基にして0.1から30重量%、好ましくは0.5から10重量%、特に1から6重量%である。それらはまた日焼け止め組成物類としても使用できる。

UVBフィルター類は油溶性でも水溶性でもよい。列挙することができる油溶性物質類は、例えば：

- 3-ベンジリデンカンファー誘導体類、好ましくは
3-(4-メチルベンジリデン)カンファー、
3-ベンジリデンカンファー；
- 4-アミノ安息香酸誘導体、好ましくは
4-ジメチルアミノ安息香酸2-エチルヘキシル、
4-ジメチルアミノ安息香酸アミル；
- ケイ皮酸のエステル類、好ましくは
4-メトキシケイ皮酸2-エチルヘキシル、
4-メトキシケイ皮酸イソペンチル；
- サリチル酸エステル類、好ましくは
サリチル酸2-エチルヘキシル、
サリチル酸4-イソプロピルベンジル、
サリチル酸ホモメンチル；

- ベンゾフェノンの誘導体、好ましくは
2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、
2-ヒドロキシ-4-メトキシ-4'-メチルベンゾフェノン及び
2, 2'-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン；
- ベンジリデンマロン酸のエステル類、好ましくは

- 4-メトキシベンジリデンマロン酸ジ(2-エチルヘキシル)；
- 2, 4, 6-トリアニリノ-(p-カルボ-2'-エチル-1'-ヘキシルオキシ)-1, 3, 5-トリアジン

である。

列挙できる水溶性物質類は、例えば：

- 2-フェニルベンズイミダゾール-5-スルホン酸の塩類、例えば
そのナトリウム、カリウム又はそのトリエタノールアンモニウム塩、
並びにそのスルホン酸自体；
- ベンゾフェノン類のスルホン酸誘導体類、好ましくは
2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸
及びその塩類；
- 3-ベンジリデンカンファーのスルホン酸誘導体類、例えば、
4-(2-オキソ-3-ボルニリデンメチル)-ベンゼンスルホン
酸及びそれらの塩類

である。

本発明はまた、本発明による活性成分の、1種類以上のUVBフィルター類との組み合わせ物に、又は1種類以上のUVBフィルター類をも含有する本発明による美容的又は皮膚科学的調製物類に関する。

今日まで美容的及び/又は皮膚科学的調製物類中に通常含有されてきたUVAフィルター類と、該活性成分を組み合わせることもまた好都合の可能性がある。これらの物質は好ましくはジベンゾイルメタンの誘導体類、特に1-(4'-テトラ-ブチルフェニル)-3-(4'-メトキシフェニル)プロパン-1, 3-ジオン及び1-フェニル-3-(4'-イソプロピルフェニル)プロパン-1,

はまたこれらの組み合わせ物類又はこれらの組み合わせ物類を含有する調製物類に関する。前記UVB組み合わせ物に使用された量を使用することができる。

本発明による活性成分をUVA及びUVBフィルター類と組み合わせるとまた好都合な調製物類が得られる。

本発明による活性成分の、1種類以上の抗酸化剤類及び1種類以上のUVAフィルター類及び／又は1種類以上のUVBフィルター類との組み合わせ物類もまた本発明により特に好都合である。

該美容的又は皮膚科学的調製物類はまたUV光線から皮膚を防護するために化粧品中に通常使用されている無機顔料類を含有することができる。これらは、チタン、亜鉛、鉄、ジルコン、シリコン、マンガン、アルミニウム、セリウムの酸化物類及びそれらの混合物類、並びにその中でそれらの酸化物類が活性物質類であるような誘導体類である。二酸化チタンを基にした顔料類が特に好ましい。

本発明はまた本発明による局所用調製物類の製造方法に関し、その方法は該活性成分を、それ自体既知の方法で美容的又は皮膚科学的調製物類中に取り込むことを特徴としている。

すべての定量的データ、割合及び百分率は、特記されない限り、該調製物類の重量及び総量に、あるいは総重量に基づいている。

以下の実施例は本発明を、制限することなしに、具体的に示すことを目的としている。

実施例 1

日焼け止めゲル剤LF4(透明)

重量%

L-アルギニン塩酸塩	1.0
ベンゾフェノン-4	0.5
フェニルベンズイミダゾールスルホン酸	1.3
アクリルアミド／アクリル酸ナトリウムコポリマー	1.6

エタノール	5. 0
グリセロール	15. 0
N a O H (濃度 15 %)	適量
香料、保存剤	適量
水、完全に脱塩化	100. 0 に

実施例 2

ヒドロ分散物

	重量%
L-オルニチン塩酸塩	5. 0
フェニルトリメチコン	1. 0
カーボマー(Carbomer)(Carbopol 981)	1. 0
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0. 2
ブチレングリコール	3. 0
トロメタミン	適量
E D T A 溶液 (濃度 14 %)	0. 5
エタノール	5. 0
香料、保存剤	適量
水、完全に脱塩化	100. 0 に

実施例 3

日焼け止め乳剤O/W

	重量%
L-アルギニン塩酸塩	5. 0
メトキシケイ皮酸オクチル	5. 0
ブチルメトキシジベンゾイルメタン	1. 0
セテアリルアルコール+ P E G-40-ヒマシ油 +硫酸セテアリルナトリウム	2. 5
ラノリン酸グリセリル	1. 0
ラウリルメチコンコポリオール	0. 5

鉱油 (G P 9)	5. 0
カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド	5. 0
アクリルアミド/アクリル酸ナトリウムコポリマー	0. 3
シクロメチコン	2. 0
TiO ₂	1. 0
グリセロール	3. 0
EDTA溶液 (濃度14%)	0. 5
エタノール	5. 0
香料、保存剤	適量
水、完全に脱塩化	100. 0に

実施例4

保護ローションW/O

	重量%
L-アルギニン塩酸塩	2. 5
葉酸	0. 1
シクロメチコン	3. 0

PEG-1-オレオステアリン酸ソルビタングリセロール	1. 7
PEG-7水素化ヒマシ油	6. 3
鉱油 (G P 9)	13. 0
カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド	13. 0
グリセロール	4. 0
MgSO ₄	0. 7
香料、保存剤	適量
水、完全に脱塩化	100. 0に

実施例5

昼間用保護クリームO/W

	重量%
L-アルギニン塩酸塩	5. 0

L-オルニチン	1. 0
PEG-5-ステアリン酸グリセリル	2. 00
ステアリン酸グリセリル	3. 00
シクロメチコン	3. 00
カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド	3. 00
セチルアルコール	3. 00
メトキシケイ皮酸オクチル	2. 50
エタノール	1. 00
ヒアルロン酸	0. 05
酢酸トコフェリル	0. 50
グリセリル	4. 00
香料、保存剤	適量

水、完全に脱塩化	100. 0に
実施例 6	
W/Oクリーム	
重量%	
L-シトルリン	2. 5
L-アルギニン塩酸塩	2. 5
FAD	0. 1
FMN	0. 05
PEG-22-ドデシルグリコールコポリマー	3. 0
セチルジメチコンコポリオール	2. 0
シクロメチコン	4. 0
鉱油 (GP9)	4. 0
カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド	4. 0
グリセロール	4. 00
香料、保存剤	適量
水、完全に脱塩化	100. 0に

実施例 7

W/Oクリーム

	重量%
L-オルニチン塩酸塩	2.5
L-シトルリン	2.5
L-アルギニン塩酸塩	2.5
FAD	0.1
FMN	0.05

PEG-22-ドデシルグリコールコポリマー	3.0
セチルジメチコンコポリオール	2.0
シクロメチコン	4.0
鉱油 (GP 9)	4.0
カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド	4.0
グリセロール	4.00
香料、保存剤	適量
水、完全に脱塩化	100.0に

実施例 8

日焼け後ローション

	重量%
L-アルギニン塩酸塩	5.0
葉酸	0.1
尿素	2.5
セテアリルアルコール+PEG 40ヒマシ油 +硫酸セテアリルナトリウム	2.50
ステアリン酸グリセリルSE	0.60
鉱油 (DAB 9)	4.00
カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド	2.00
シアバター	2.00

アボカド油	2. 00
酢酸トコフェリル	3. 00
アクリルアミド／アクリル酸ナトリウムコポリマー	0. 30
グリセロール	4. 00

ヒアルロン酸	0. 05
ビサボロール(Bisabolol)	0. 05
香料、保存剤	適量
水、完全に脱塩化	100. 0に

実施例9

シャワー用乳剤

	重量%
L-アルギニン塩酸塩	10. 0
葉酸	1. 0
硫酸ラウレスナトリウム	12
コカミドプロピルベタイン	5
コカミドDEA	1
PEG 8	1
大豆油	1
クエン酸	0. 1
塩化ナトリウム	0. 2
香料	0. 1
水、脱塩化	100. 0に

実施例10

W/Oクリーム

	重量%
L-オルニチン塩酸塩	2. 5
L-シトルリン	2. 5
L-アルギニン塩酸塩	2. 5

FAD	0. 1
FMN	0. 05
葉酸	0. 1
酢酸トコフェリル	1. 0
尿素	2. 5
PEG-22-ドデシルグリコールコポリマー	3. 0
セチルジメチコンコポリオール	2. 0
シクロメチコン	4. 0
鉱油 (GP 9)	4. 0
カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド	4. 0
グリセロール	4. 00
香料、保存剤	適量
水、完全に脱塩化	100. 0に

実験報告

本発明による活性成分の著明な作用を下記の実験報告により示す。この目的のために、L-アルギニン5重量%の活性成分含有量を有し、そして葉酸及び香料を除いた実施例4のローションを、フロシュ及びクリグマン [Peter J. Frosch and Albert M. Kligman: "A method for appraising the stinging capacity of topically applied substances (局所投与物質の刺激能の評価法)", J. Soc. Cosm. et. Chem. 28, 197-209, 1977] の方法と同様に、乳酸5重量%の水溶液を用いた「刺激テスト」における「刺激物質」として使用する。

1週間、両側に同時の製品の使用（1日2回）後、5%乳酸の刺激性を、最初に片側のほほに、そして約1時間後にその刺激がおさまった後、

他方のほほに1回投与後に測定する。5%乳酸の刺激作用は5%L-アルギニンで前処置した側のほほにおいて有意に減少する。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inten. Appl. No.
PCT/EP 94/03998A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K7/48 A61K31/195 A61K31/70 A61K31/505

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data bases consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 413 528 (YU ET AL.) 20 February 1991 see the whole document ---	1-8
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 7, no. 77 (C-159) (1222) & JP,A,58 008 007 (SHISEIDO) 18 January 1983 see abstract ---	1-8
A	US,A,4 207 315 (VOORHEES ET AL.) 10 June 1980 see the whole document ---	1-8
A	EP,A,0 473 502 (SHISEIDO) 4 March 1992 see the whole document ---	1-8
		-/-

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 February 1995

Date of mailing of the international search report

13.03.95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 3318 Patenttaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl;
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fischer, J.P.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inten. Application No.
PCT/EP 94/03998

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR,A,2 040 954 (FINANZ UND KOMPENSATIONS ANSTALT) 22 January 1971 see the whole document ---	1-8
A	FR,A,2 678 827 (CRINOS INDUSTRIA FARMACOBIOLOGICA) 15 January 1993 see the whole document ---	1-8
P,A	EP,A,0 583 479 (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO.) 23 February 1994 see the whole document ---	1-8
A	EP,A,0 514 553 (SHISEIDO) 25 November 1992 see the whole document ---	1-8
A	DATABASE WPI Week 8907, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 89-051986 & JP,A,64 003 123 (GREEN CROSS CORP.) 6 January 1989 see abstract -----	1-8

Form PCT/ISA/218 (continuation of search sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inten' al Application No
PCT/EP 94/03998

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-0413528	20-02-91	US-A- 5091171 AU-A- 5913990 CA-A- 2019273 US-A- 5385938		25-02-92 21-02-91 15-02-91 31-01-95
US-A-4207315	10-06-80	US-A-	4201788	06-05-80
EP-A-0473502	04-03-92	JP-A- 4106199 JP-A- 4169520 US-A- 5306444		08-04-92 17-06-92 26-04-94
FR-A-2040954	22-01-71	NONE		
FR-A-2678827	15-01-93	BE-A- 1005915 CH-A- 684823 EP-A- 0530865 GR-B- 1001507 JP-A- 5194186 LU-A- 88145 PT-A- 100664 US-A- 5352389		08-03-94 13-01-95 10-03-93 28-02-94 03-08-93 15-02-93 29-10-93 04-10-94
EP-A-0583479	23-02-94	AU-B- 3462993 WO-A- 9314748		01-09-93 05-08-93
EP-A-0514553	25-11-92	WO-A- 9210178 JP-A- 5078243		25-06-92 30-03-93

Form PCT/ISA/310 (patent family index) (July 1992)

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 6	識別記号	府内整理番号	F I	
A 6 1 K 31/505		9454-4C	A 6 1 K 31/505	
31/70	A A P	9051-4C	31/70	A A P
C 0 7 D 475/14		8415-4C	C 0 7 D 475/14	